

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

866

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel-France JAMOT

Né le 26 décembre 1909, à Thiers (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE

L'INTOXICATION

PAR

LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcel-France JAMOT

Né le 26 décembre 1909, à Thiers (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE

L'INTOXICATION

PAR

LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE

Président : M. TANON, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.
LANTUÉJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
cale.
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.
Justin BEZANÇON.. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale.		
ÉCALLE.			
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

(In memoriam)

A MES PARENTS

*Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
piété filiale et de mon entière reconnais-
sance.*

A MES SŒURS

Témoignage de ma profonde affection.

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène et de médecine préventive
Professeur de clinique coloniale
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THÈSE

A M. LE DOCTEUR DODEL

Professeur de physiologie à l'Ecole de Clermont

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a prodigué ses conseils éclairés,
hommage de notre sincère admiration et
de notre respectueux attachement.*

A M. LE COLONEL PHARMACIEN MANCEAU

Professeur au Val-de-Grâce

En reconnaissance des excellents conseils qu'il m'a toujours prodigués et de sa grande bonté.

A M. LE DOCTEUR PETIT

Médecin des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

A M. LE DOCTEUR R. VAURS

Chef de Laboratoire des Hôpitaux de Clermont-Ferrand

*Qui nous ont si aimablement prêté leur
précieux concours dans la réalisation de
ce travail.*

A M. R. FRIC

*Hommage de respectueuse gratitude pour
les marques de bienveillance qu'il m'a tou-
jours prodiguées.*

A MON AMI CHARLES DORIER

A MON AMI LE DOCTEUR DASTUGUE

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

A M. LE PROFESSEUR CASTAIGNE

*Hommage de ma très grande admiration
et de mon profond respect.*

A M. LE DOCTEUR ALARY

*Témoignage de ma reconnaissance pour
les marques de bienveillance qu'il m'a tou-
jours prodiguées.*

A M. LE DOCTEUR BUREAU

*Témoignage de mon entière admiration
et de mon respectueux attachement.*

A M. LE DOCTEUR LIMOUSIN

*En reconnaissance de ses précieux
enseignements et de sa grande bonté.*

A M. LE DOCTEUR FRANÇOIS

Témoignage de mon profond respect.

A M. LE DOCTEUR GRIVEAUD

*Qui fut à la fois pour moi un maître
et un ami bienveillant.*

A MM. LES DOCTEURS, DELORME, DURIF, CHAU-
MERLIAC, LUTON, E. ET S. DECHAMBRE,
NEBOUT, P. PIOLLET, DIONIS DU SÉJOUR,
LEMARIÉE, BERT, M^{me} BLANQUET, B. DE
LA ROCHE.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL METZGER

*Témoignage de ma grande admiration
et de mon entière reconnaissance.*

A MM. LES PROFESSEURS GUILLAIN, LEMAITRE,
MARION, CLAUDE, TERRIEN, LEMIERRE

A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS LÉVY-VALENSI,
TROISIER, FEY

A MM. LES DOCTEURS MILLAN, BARIÉTY, méde-
cins des Hôpitaux de Paris.

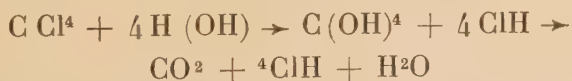
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INTOXICATION PAR LE TÉTRACHLORURE DE CARBONE

Le tétrachlorure de carbone ou tétrachlorométhane, de formule C Cl^4 est un liquide mobile, incolore, d'odeur éthérée voisine de celle du chloroforme (CH Cl^3), volatil à la température ordinaire et bouillant à $76^{\circ},75$ — son poids spécifique est à 20 degrés de 1,59 — sa densité de 1,632.

Pratiquement insoluble dans l'eau (1 p. 2.000) et la glycérine, il se dissout dans l'alcool, l'éther, le xylol, le pétrole, l'essence minérale.

Il est miscible aux autres dérivés halogénés de la série forménique, notamment au chloroforme et au bromure de méthyle.

C Cl^4 attaque lentement les métaux en présence d'eau et on peut à cet égard, le considérer comme le chlorure d'acide de l'acide ortho-carbonique inconnu. Il donne du reste avec les alcalis des carbonates.



Ininflammable et incombustible, il se comporterait selon certains auteurs comme un catalyseur négatif des combustions. Nous reviendrons sur ce point en

étudiant l'utilisation, de C Cl^4 comme agent extinc-
teur d'incendie.

C Cl^4 dissout les graisses animales et végétales,
les gommes, le caoutchouc, l'iode, les dérivés terpé-
niques.

Il se décompose en donnant au contact de l'air du
chlorure de carbonyle ou phosgène (CO Cl^2) et des
vapeurs chlorhydriques.

La production de (CO Cl^2), insignifiante quand le
tétrachlorure de carbone se décompose à la tempéra-
ture ordinaire dans une atmosphère pauvre en vapeur
d'eau devient au contraire considérable quand cette
décomposition se produit à chaud et en présence de
vapeur d'eau à saturation.

C'est ainsi que d'après les recherches du Bureau
of Mines, à 300 degrés et en présence de vapeur d'eau
à saturation, le taux de CO Cl^2 formé par rapport à
la quantité de C Cl^4 évaporée atteint le chiffre consi-
dérable de $\frac{64}{100}$.

PRÉPARATION

- α) C Cl^4 se produit quand on fait passer un courant de
chlore sur du chloroforme légèrement chauffé
à la lumière solaire ;
- β) par action du chlore sur le sulfure de carbone
en présence d'un catalyseur tel que l'iode, le
chlorure d'antimoine ou le chlorure d'alumi-
nium ;
- γ) par chloruration directe de l'éthylène ;

δ) dans l'industrie, par action du chlorure de soufre sur le sulfure de carbone en présence de fer réduit par l'hydrogène. On le purifie par lavage à la potasse diluée.

MÉTHODES DE DOSAGE

- 1^o En faisant absorber C Cl_4 vaporisé par l'huile de paraffine (dosage pondéral) ;
 - 2^o par transformation à chaud en NaCl ;
 - 3^o par dégagement de Cl et transformation en chlorure d'argent que l'on dose ensuite (Kohn-Abrest).
-

Usages industriels et médicaux de C Cl_4 .

Solvant d'un nombre considérable de substances organiques, possédant en plus la propriété d'éteindre les foyers en combustion, le tétrachlorure de carbone rencontre tant dans la vie courante qu'en médecine, de multiples emplois.

C'est lui qu'on utilise pour le nettoyage à sec dans la teinturerie, pour l'extraction des huiles et des essences végétales, pour dissoudre dans l'industrie les vernis, l'acétate de cellulose, pour nettoyer les machines, dégraisser les feutres de laine, etc...

Les coiffeurs s'en sont servis et continuent à s'en servir dans les régions où on ne leur a pas encore interdit pour nettoyer la chevelure de leurs clients.

L'industrie du caoutchouc en fait, un usage considérable pour la préparation des mastics ; usage pour lequel il s'est substitué au sulfure de carbone qui avait sur lui le désavantage d'être inflammable et qui cependant coûtait moins cher.

C'est encore comme solvant des substances organiques qu'on utilise le tétrachlorure de carbone en médecine :

a) Par la voie externe dans la lutte contre le phty-

rius inguinalis, les poux et leurs lentes, dont il dissout les cires et qu'il détruit ainsi en quelques instants ;

b) En dermatologie, sa pénétration rapide à travers les cellules de l'épiderme en dissolvant les graisses qu'il rencontre lui permet de porter jusqu'à la couche de Malpighi et au bulbe pileux son action seule ou associée à celle du camphre, de l'iode et du soufre auxquels il sert parfois de vecteur.

Ainsi, on emploie C Cl^4 soufré dans l'acné couperosique, C Cl^4 iodé ou camphré dans l'acné comédon.

Dans la séborrhée grasse, C Cl^4 sert au dégraissage hebdomadaire du cuir chevelu à la suite duquel on pratique un massage à la lotion de Sabouraud dont nous reproduisons ici la formule (axonge benzoïnée : 20 — S : 1 p. 20 Hg Cl^2 I p. 100 Huile de cade et Baume du Pérou : aa 2 p. 20) le lendemain matin, on fait un savonnage énergique suivi d'une lotion avec : éther, xylol, C Cl^4 à parties égales.

Par la voie externe, on peut utiliser aussi le tétrachlorure de carbone pur, iodé, camphré, goménolé ou eucalyptolé comme antiseptique chirurgical, mais c'est là, un usage peu répandu.

Par la voie interne, pour Hall de Washington promoteur de la méthode en 1921, le tétrachlorure de carbone est un antihelminthique de première valeur ; il serait surtout actif contre l'emkylostome duodénal, principalement contre la variété *Nécator americanus*, il agirait spécifiquement sur le mâle alors que la femelle serait plus sensible à l'action toxique de l'huile de chénopodium.

On l'a utilisé par la voie buccale sous forme de capsules dures à des doses très variables : 3 cmc. pour l'adulte et 5 à 10 cgr. par année d'âge pour l'enfant constituaient la posologie préconisée dans le rapport de la Fondation Rockefeller.

De nombreux auteurs l'ont administré à la dose de 1 cmc. par 5 kgr. 500 de poids corporel.

Escobar à raison de 4 cmc. tous les deux jours arrivait à administrer les doses égales à 36 et même 50 cmc. en fin de traitement.

Certains auteurs américains estimaient qu'une purgation au sulfate de magnésie administrée trois heures après ingestion du médicament prévenait les accidents possibles ou du moins en atténuait les effets ; Hall au contraire, la considérait comme inutile.

On recommandait : de n'administrer C Cl_4 ni aux alcooliques ni aux personnes suspectes d'insuffisance hépatique, de ne pas l'administrer non plus aux porteurs d'ascaris, d'éviter l'ingestion d'aliments gras avant et après la cure. On recommandait aussi de faire prendre la veille $\frac{1}{4}$ de litre de lait et 3 gr. de lactate de calcium par jour pendant une semaine.

Nous mentionnons seulement pour mémoire les essais qui furent réalisés vers 1870 par Lehmann en vue d'expérimenter la valeur du tétrachlorure de carbone comme anesthésique.

On pense en effet à l'heure actuelle, qu'il est à cet égard beaucoup moins digne de confiance que le chloroforme. Se fixant en moindre quantité que ce dernier sur le tissu nerveux et en proportion plus

considérable sur le tissu pulmonaire, il serait moins narcotique et plus irritant.

Enfin, le stade d'excitation prémonitoire de la narcose serait avec le tétrachlorure de carbone de plus longue durée et l'excitation elle-même serait plus intense.

Abandonnons maintenant le champ des utilisations industrielles et médicales de CCl_4 comme solvant des substances organiques vivantes ou mortes et de certains métalloïdes et envisageons succinctement son emploi dans la vie courante comme agent extincteur d'incendie.

Le tétrachlorure de carbone se comporte-t-il envers les combustions comme un catalyseur négatif ? Dufrenne et Holcloy l'ont pensé et ils donnent à l'appui de leur thèse qu'il suffit de répandre quelques gouttes de CCl_4 sous le foyer d'un poêle chauffé au rouge pour que l'extinction se produise presque instantanément.

Pour d'autres auteurs, CCl_4 agirait par la densité de ses vapeurs qui s'étalant au-dessus des foyers empêcheraient l'arrivée d'oxygène nouveau et emprisonneraient entre elles et les matières enflammées une couche de gaz carbonique qui étoufferait la combustion.

Pour d'autres, enfin, l'absorption de chaleur due à l'évaporation du tétrachlorure jouerait un rôle important.

Il semble plutôt que si on cherche à obtenir ce

dernier effet, il vaudrait mieux s'adresser au bromure de méthyle $\text{CH}_3 \text{Br}$ qui bout à $40^\circ 5$ alors que C Cl_4 bout seulement à $76^\circ, 75$, à l'heure actuelle du reste on rencontre dans l'aviation notamment, des appareils extincteurs dans lesquels C Cl_4 et $\text{CH}_3 \text{Br}$ sont associés et dont paraît-il la mise en action donne des résultats très efficaces.

Toxicité du tétrachlorure de carbone.

D'après Lehmann qui a classé par ordre de toxicité croissante les principaux dérivés chlorés des carbures aliphatiques, C Cl_4 serait le moins toxique puis viendraient dans l'ordre C^2Cl_4 , CH^2Cl^2 , CHCl^3 , l'éthane pentachloré et enfin le tétrachloro-éthane $\text{C}^2\text{H}^2\text{Cl}^4$.

Pour Agasse-Lafont, le tétrachlorure de carbone et le tétrachloro-éthane, seraient d'une toxicité sensiblement égale.

Pour les auteurs anglais, la toxicité de C Cl_4 serait double de celle du chloroforme tandis que pour les auteurs allemands ce serait exactement le contraire.

Pour les pharmacologistes, le degré de toxicité des dérivés halogénés, croît avec l'augmentation de leur teneur en halogène.

L'anomalie rencontrée à ce point de vue dans la série forménique de la toxicité plus grande du chlorure de méthylène CH^2Cl^2 que celle du chloroforme CH Cl^3 s'expliquerait selon Osswald par ce fait particulier que la combinaison aux saponines de l'organisme de CH^2Cl^2 donnerait lieu à la formation d'aldéhyde formique et en définitive, c'est la toxicité

propre de ce corps et non celle du chlorure de méthylène qui entrerait en jeu.

Pour Kohn-Abrest « quelques milligrammes de tétrachlorure de carbone par litre d'air ne produiraient à la longue d'autre symptôme que l'abattement ».

Pour Fohlen, 10 mgr. de CCl_4 par litre d'air constituent une dose immédiatement dangereuse et 1 mgr., une dose dangereuse après inhalation pendant une demi-heure ou une heure.

Selon le *Journal of Industrial Hygiene* (septembre 1922), 0 gr. 00078 par litre d'air sont à peine perceptibles ; mais 0 gr. 00691 par litre d'air doivent être considérés comme un taux dangereux.

Frois et de nombreux auteurs ont été d'accord à affirmer que 15 mgr. de CCl_4 par litre d'air provoquent des nausées, des maux de tête et de la somnolence chez l'homme.

Étude expérimentale.

Kiouka étudiant, en 1929, l'intoxication par le tétrachlorure de carbone a recherché si elle était susceptible de se réaliser par la voie cutanée. Il a fait sur le lapin des expériences nombreuses et des résultats qu'il a obtenus il conclut que chez cet animal :

L'application de CCl_4 en grande quantité et sur une surface étendue de peau saine provoque seulement un peu d'irritation locale et ne donne jamais lieu à une intoxication. Il en est de même si l'application de CCl_4 est faite sur une surface de peau préalablement rasée et excoriée.

Par contre, si la peau a été brûlée, il y a absorption du toxique et il se produit une hépato néphrite mortelle.

Nous notons, d'autre part, dans le *Rubber age* du 10 décembre 1932, que : appliqué au niveau de la peau, le tétrachlorure de carbone provoque comme le chloroforme une sensation de brûlure et de cuisson, qu'on n'observe jamais de phlyctène même après un contact prolongé, qu'étant un excellent solvant des graisses, il enlève rapidement les sécrétions des glandes de la peau, laissant celle-ci exposée à des ger-

cures, et la dessèche, créant ainsi des conditions propres à favoriser l'éclosion d'une infection secondaire. Bien qu'ayant vu employer fréquemment le tétrachlorure de carbone à cet usage (nettoyage de la peau), conclut l'auteur de l'article, je n'ai jamais rencontré d'infection ayant cette origine et je ne possède aucune observation d'accidents qu'on puisse lui attribuer par cette voie. On a rapporté des cas d'intoxications consécutives au dégraissage de la chevelure par C Cl_4 . S'agit-il alors d'accidents dus à l'absorption du produit ou doit-on ranger ces cas au contraire, parmi les intoxications par inhalation ? Il est, nous semble-t-il, malaisé de prendre parti d'autant plus que la résorption de certaines substances telles que la diphenylamine, par exemple, revêt au niveau de la chevelure et du cuir chevelu un caractère si personnel et parfois si mystérieux.

Par la voie digestive, Hall, de Washington, promoteur de la méthode de traitement de l'ankylostomiase par le tétrachlorure de carbone, expérimenta ce produit sur lui-même : il absorba sans avoir pris aucune précaution préalable, trois heures après un léger repas, 3 cmc. de C Cl_4 en capsules dures.

Son pouls au début de l'expérience battait à 90 ; quarante minutes après l'ingestion du produit, il battait à 78.

Hall vaqua toute la journée à ses occupations habituelles et prit normalement ses repas, il éprouva seulement dans les trente premières minutes après

avoir absorbé les capsules une sensation de chaleur dans l'abdomen.

Leach eut l'occasion d'administrer un condamné à mort 12 cmc. de CCl^4 (10 cmc. + 2 cmc. après 48 heures), faisant son autopsie vingt et un jours après application du traitement, il releva seulement à l'examen microscopique du foie des lésions analogues à celles qu'on rencontre après la narcose chloroformique.

Newton Shirley mentionne qu'employé à la dose de 1 cmc. par 5 kgr. 500 de poids corporel, CCl^4 provoquerait des vertiges et des vomissements, que la dose maxima usuelle de 4 cmc. ne devrait pas être réadministrée avant un délai de trois semaines, qu'après ce traitement, on a observé la mort rapide des individus précédée de nausées, de vomissements, de diarrhée et de prostration.

On trouvait à l'autopsie de ces individus des hémorragies intestinales dues à l'irritation locale, une dégénérescence hépatique caractérisée par une nécrose centrale marquée.

Dans d'autres cas, le patient se plaignait de douleurs abdominales : le foie devenait sensible et volumineux, après quelques jours les phénomènes rétrocédaient, l'appétit redevenait normal et tout rentrait dans l'ordre.

On rencontrait parfois des signes d'altération du parenchyme rénal que l'auteur considère comme la conséquence des perturbations du métabolisme engendrées par l'atteinte hépatique.

Dans quelques cas enfin, signale l'auteur, on observait une irritation du système nerveux se traduisant par des convulsions cloniques auxquelles succédaient des périodes d'apathie.

*
* *

L'expérimentation sur les animaux donna les résultats qui sont mentionnés ici :

DOSES TOLÉRÉES (Hall).

Chiens.....	16 cmc.	par kgr. d'animal	
Chats.....	8 cmc.	—	—
Porcs.....	1 cmc.	à 3 cmc.	—
Singes.....	6 cmc.	—	—
Lapins.....	5 cmc.	—	—

Lamson et Wing parvinrent à faire ingérer à des chiens des doses de 25 cmc. par kilogramme sans observer de symptômes définis, en notant simplement un degré d'intoxication qui se traduisait par de vagues troubles nerveux et des altérations hépatiques semblables à celles qu'ils obtenaient avec des doses légères.

Etudiant la fonction hépatique par le test de la phénolphtaléine ils établirent qu'à la dose de 4 cmc. par kilogramme d'animal, il se produisait chez le chien des troubles fonctionnels passagers qui disparaissaient au bout de quatre-vingt-seize heures.

A cette dose, d'après eux, il n'y avait aucune altération rénale.

Phelps et Hu expérimentant sur le lapin, furent du même avis et conclurent que :

- 1^o la nécrose centrale du foie est caractéristique de l'intoxication par le tétrachlorure de carbone ;
- 2^o les lésions des capsules surrénales sont identiques à celles du foie ; leur apparition est plus tardive et leur disparition plus rapide ;
- 3^o l'extension des lésions est proportionnelle à la dose de C Cl_4 ingérée si cette dose a été trop faible pour donner des signes objectifs la phénol-phtaléine mettra toujours les altérations produites en évidence ;
- 4^o lorsque la dose est suffisamment forte, la nécrose des cellules hépatiques commence quatre heures et demie après l'ingestion et se montre très accentuée après vingt heures ;
- 5^o si l'animal survit, la régénération est appréciable après la quarantième heure et complète après vingt jours.

Pour Lamson et Wing, l'ingestion de substances grasses augmente le degré de l'intoxication, l'ingestion d'alcool agit de la même façon.

Il nous semble intéressant de mentionner à cet égard l'observation rapportée par Marx de Greedweart d'un homme ayant consommé des liqueurs en abondance et qui ayant encore soif vida le contenu d'une fiole de tétrachlorure de carbone redistillé. On put constater à l'autopsie de cet individu que le foie était

largement altéré et l'on put extraire une grande quantité de graisses du sang du cœur.

D'après les travaux de Lamson et Wing ; l'injection sous-cutanée de tétrachlorure de carbone donne lieu à la formation d'un abcès aseptique.

Si l'on injecte avec une canule du CCl_4 dans le rectum d'un chien, on retrouve l'odeur de ce produit dans l'air expiré par l'animal au bout de quelques minutes. Il y a donc absorption par cette voie.

L'injection de CCl_4 intrarachidienne cause la mort en quelques minutes ; l'arrêt du cœur précède de beaucoup celui de la respiration.

Voulant expérimenter la voie intraveineuse, Lamson et Wing rencontrèrent la difficulté à laquelle se heurtèrent après eux Dodel et Dastugue, à savoir que la faible solubilité de CCl_4 dans l'eau (1 p. 2.000) interdit d'injecter de fortes doses en solution isotonique sous peine d'introduire du même coup dans la circulation des doses trop considérables de chlorure de sodium.

L'injection dans la veine cave sans anesthésie produisit des symptômes nerveux caractéristiques, perte de conscience momentanée avec retour rapide à la normale.

L'injection dans la veine porte, sans anesthésie également, provoqua une dépression très marquée avec des vomissements, de la diarrhée, de l'ictère, de la bilirubinémie et de la bilirubinurie, la mort de l'animal marquait ordinairement la fin de l'expérience.

D'où on peut conclure avec ces auteurs, que l'absorption de tétrachlorure de carbone par le système porte provoque une symptomatologie hépatique grave tandis que l'absorption par la veine cave aboutit surtout à un syndrome nerveux avec atteinte hépatique de moindre importance.

Toxicité de Cl^4 en inhalation.

Les premiers travaux sur cette voie d'absorption du tétrachlorure de carbone furent réalisés vers 1870 par Lehmann dans le but d'en préciser les propriétés anesthésiques.

Après lui, Lamson et Gardun expérimentèrent ce mode d'intoxication sur des chiens qu'ils plaçaient durant une minute et demie environ dans une atmosphère saturée de vapeurs. Dès qu'on les avait introduits sous la cloche, les animaux se mettaient sur leur séant, les coins de la gueule rétractés et ils commençaient à saliver. Bientôt ils s'agitaient, puis ils étaient pris de tremblements légers, leur respiration devenait haletante et leurs pattes antérieures étaient animées de mouvements rythmiques. Après quelques secondes de cet état, ils donnaient des signes d'incoordination, fléchissaient, puis se couchaient.

Si on sortait à ce moment les chiens de l'atmosphère toxique on observait en sens inverse les phénomènes ci-dessus et en six à huit minutes le rétablissement se produisait.

Si, au contraire, on prolongeait la durée du séjour sous la cloche, la cyanose survenait en même temps

que disparaissait le réflexe cornéen (ceci pour une prolongation de séjour de 2 minutes environ).

Si on retirait alors les animaux pour les placer dans un courant d'air frais, il fallait pour les ramener à la vie, pratiquer la respiration artificielle sinon la cyanose s'accroissait, les mouvements respiratoires devenaient de plus en plus convulsifs tandis que le pouls fémoral allait disparaissant.

Un chien servit cent vingt-trois fois à réaliser la même expérience. Il mourut d'une bronchite six semaines après ses débuts sous la cloche et on ne trouva à son autopsie à côté des lésions de sa bronchite, que l'altération hépatique caractéristique de l'intoxication. Ses reins n'étaient nullement altérés.

Il est à remarquer que dans cette série d'expérience il ne fut jamais possible de mettre en évidence des altérations même légères du parenchyme rénal, pas plus à l'examen des coupes histologiques que par le test de la phénol-phtaléine.

(Il est à noter également que pour ces expériences Lamson et Gardun utilisaient du tétrachlorure de carbone excessivement pur qu'ils préparaient eux-mêmes avec les plus grandes précautions.)

Mauro, au contraire, expérimentant sur des lapins qu'il soumettait à l'inhalation journalière de doses croissantes de vapeurs de tétrachlorure de carbone, rencontra constamment chez ses sujets des lésions rénales plus ou moins marquées.

Nous donnons ici succinctement le résumé des expériences réalisées par Mauro.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Lapin de 2.225 gr. soumis à des inhalations journalières de vapeurs C Cl_4 à des doses variant progressivement entre 35 et 90 mgr. par litre d'air en vue de provoquer la narcose. A l'issue des quatre premières séances, le lapin se remit très rapidement ; à l'issue de la cinquième, Mauro notait la présence d'albumine dans les urines ; le dixième jour, l'animal mourait. Le poids était descendu à 1.640 gr.

A l'autopsie : foie hypertrophié,
poumons hyperémiés,
reins augmentés de volume, très congestionnés (de même que les capsules surrénales).

L'examen histologique donnait les résultats suivants :

Foie : profondément altéré surtout dans la zone centrale des globules, cellules déformées renfermant des gouttelettes de graisse, protoplasma gonflé et opaque. Aucune altération au niveau des vaisseaux.

Poumon : symptômes de congestion surtout à la périphérie vaisseaux pleins et turgescents dans certaines zones ; dans d'autres, alvéoles remplies de globules rouges.

Reins : gonflement opaque au niveau des tubuli contorti, cellules ayant perdu leurs caractères protoplasmiques (protoplasma d'aspect uniformément opaque et granuleux).

Au niveau de la substance corticale, l'épithélium avait desquamé et les débris cellulaires obstruaient la lumière des tubes.

Pas d'altération au niveau des glomérules.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin de 2 kgr. soumis à des concentrations de 90 à 100 mgr. par litre d'air : narcose après tremblement au bout de vingt minutes d'expériences, soustrait à l'action du toxique le lapin se remet en vingt minutes. Mort après le troisième essai.

Autopsie : Muqueuses buccale et conjonctivale congestionnées. Poumons hyperémiés, foie hypertrophié et congestionné, reins hypertrophiés et œdémateux, hyperémie du péritoine et des viscères.

Examen histologique : Analogie avec les résultats du cas précédent mais, dégénérescence hépatique plus accentuée (îlots nécrotiques) reins en revanche, un peu moins touchés, surrénales congestionnées.

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

Lapin de 1.500 gr. soumis à l'inhalation pendant quinze minutes de 50 mgr. de vapeurs C Cl^4 par litre d'air, ne donne au cours de l'expérience aucun signe d'indisposition, mais meurt le lendemain.

A l'autopsie : hyperémie pulmonaire notable, foie très légèrement altéré, reins intacts, congestion très modérée des organes abdominaux.

Alors que Lehmann, Mauro, Lamson et Gardun ont étudié les effets physiologiques et anatomo-pathologiques de l'inhalation de C Cl^4 dans une atmosphère concentrée en vapeurs et pendant un temps relativement court, nous avons à notre tour recherché les effets toxiques de l'inhalation de vapeurs à des con-

centrations plus faibles et pendant un temps plus prolongé.

Nos essais furent réalisés sur le cobaye. L'animal était placé sous une cloche de verre parfaitement étanche d'une capacité de 20 litres dans laquelle le toxique était introduit au moyen d'une pipette munie d'un robinet ; le mélange des vapeurs de tétrachlorure de carbone à l'air était réalisé par le jeu d'un ventilateur électrique à ailettes.

La durée de chaque séance d'inhalation était de une heure, laps de temps insuffisant pour que le déficit en oxygène soit notable et que la teneur en gaz carbonique atteigne 1 pour 1.000. Les séances étaient répétées suivant les cas tous les jours ou tous les deux jours ; le régime alimentaire des animaux demeurait inchangé.

Les concentrations en vapeurs $C Cl^4$ furent les suivantes dans les diverses séries d'expériences réalisées.

1^{re} série : 0 gr. 015 $C Cl^4$ par litre d'air

2^e série : 0 gr. 030 — —

3^e série : 0 gr. 045 — —

4^e série : 0 gr. 060 — —

Nous rapportons ci-dessous les observations relatives au comportement des animaux, à leurs variations de poids, à l'aspect macroscopique et microscopique de leurs organes à l'autopsie.

PREMIÈRE SÉRIE (0 gr. 015 $C Cl^4$ par litre d'air).

L'expérience est commencée le 20 juin 1935, le poids du cobaye pris comme type dans la série est de 960 gr.

à cette date ; on lui fait subir jusqu'au 20 juillet inclusivement une séance d'inhalation de une heure tous les deux jours. L'animal supporte très bien, sa respiration n'est pas ralentie, son appétit demeure normal.

Du 20 juillet au 20 août, on laisse l'animal au repos ; son poids atteint à cette dernière date 990 gr.

Le 20 août on reprend les séances d'intoxication : on ne note pas de troubles au retour sous la cloche ; toutefois, en quatre jours le cobaye maigrit de 50 gr. On le remet au repos et son poids atteint le 24 septembre 1935 1.120 gr. Reprise des essais à cette date : en sept jours, le poids descend à 975 gr. On sacrifie l'animal le 2 octobre.

Autopsie : dégénérescence graisseuse très discrète autour des vaisseaux hépatiques

Reins : aucune trace d'altération.

Poumons : épithélium bronchique desquamé, un peu de pus dans les bronches, alvéolite purulente péri-bronchique.

Sang : hématies 5.024.000.

Hémoglobine 100 %.

DEUXIÈME SÉRIE (0 gr. 030 C Cl⁴ par litre d'air).

Tandis que les animaux de la série précédente ne présentaient pas pendant le séjour sous la cloche de troubles apparents, chez ceux maintenus dans une atmosphère de 0 gr. 030 par litre d'air, on notait déjà après 45 minutes d'expérience environ, une vague somnolence de la toux et quelques secousses musculaires.

La perte de poids était de l'ordre de 160 à 170 gr. en douze jours.

On trouvait à l'autopsie les mêmes lésions que dans la série précédente mais plus accentuées.

TROISIÈME SÉRIE (0 gr. 045 CCl^4 par litre d'air.)

Sous la cloche, les troubles présentés par les animaux étaient plus marqués que dans la deuxième série (vomissements de bile après une demi-heure).

L'amaigrissement atteignait en moyenne 100 grammes en dix jours.

A l'autopsie : on trouvait :

Foie : dégénérescence graisseuse, bonne conservation des espaces portes, noyaux normaux, protoplasmes vacuolaires.

Reins : Aucune altération.

Poumons : Desquamation des épithéliums bronchiques, pus dans les bronches, alvéolite avec présence d'hématies, altérations parenchymateuses maxima autour des bronches, grandes analogies avec les noyaux broncho-pneumoniques.

QUATRIÈME SÉRIE (0 gr. 060 CCl^4 par litre d'air).

Après vingt-cinq à trente minutes, on notait un ralentissement respiratoire considérable et une somnolence très accentuée ; si le séjour sous la cloche se prolongeait on voyait l'anesthésie se produire dans 30 % des cas après une phase d'excitation prémonitoire très intense.

La perte de poids atteignait ordinairement 90 grammes en sept séances.

Autopsie. — Foie : Dégénérescence graisseuse très avancée et s'étendant sur toute la préparation exception faite d'ilots mieux conservés autour des espaces portes : noyaux protoplasmes vacuolaires.

Reins : Intacts.

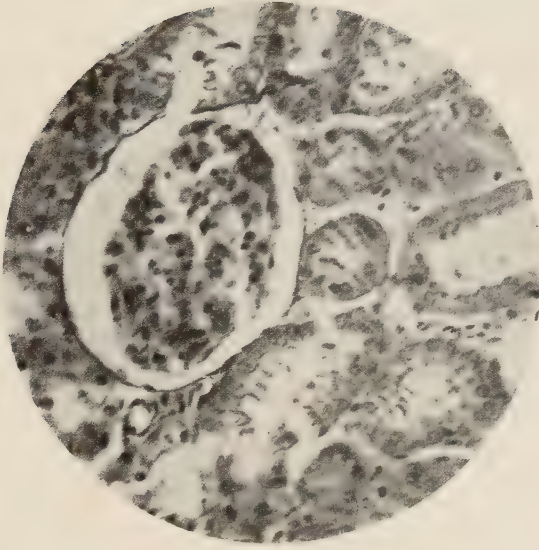


FIG. 1. — Rein de cobaye ayant subi 10 séances d'intoxication de une heure dans une atmosphère contenant 60 mgr. par litre de tétrachlorure de carbone 1 glomérule.

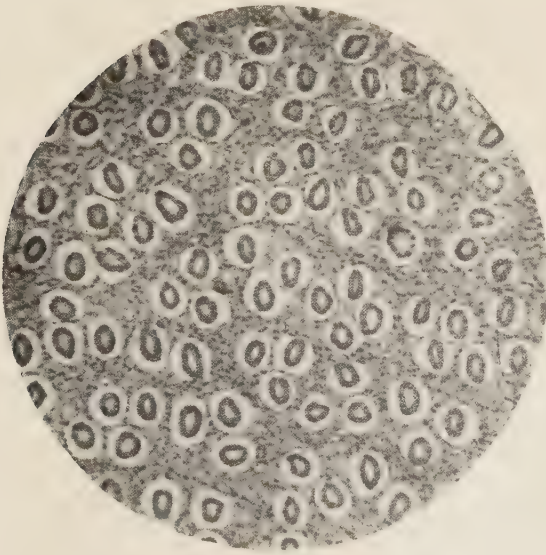


FIG. 2. — Zone des subuli
(même cobaye).

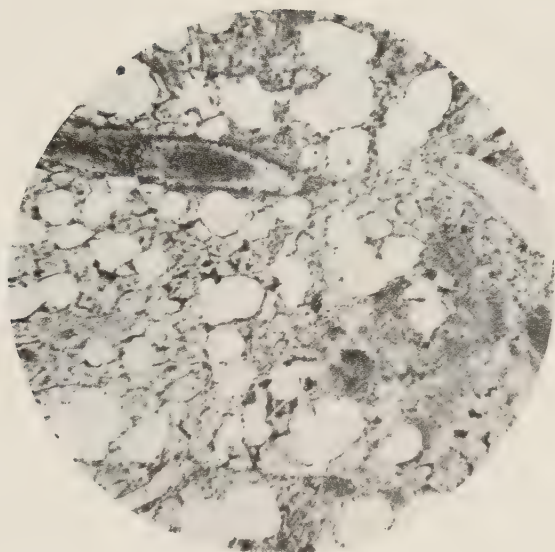


FIG. 3. — Poumon de cobaye ayant subi 14 séances d'intoxication dans une atmosphère renfermant 30 mgr. CCl_4 par litre d'air.

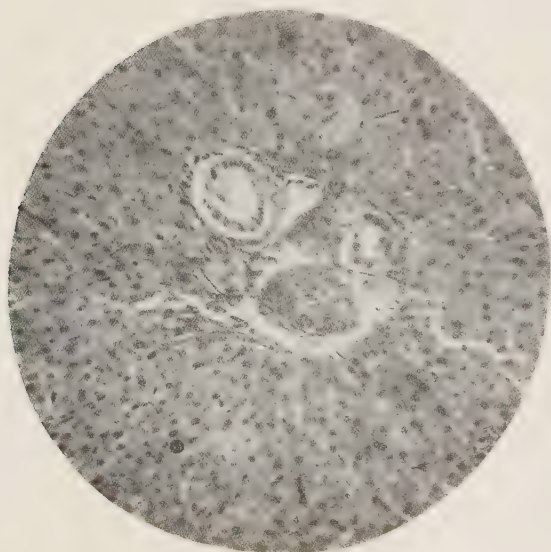


FIG. 4. — Espace porte. Cobaye ayant subi 12 séances dans une atmosphère renfermant 60 mgr. CCl_4 par litre d'air.

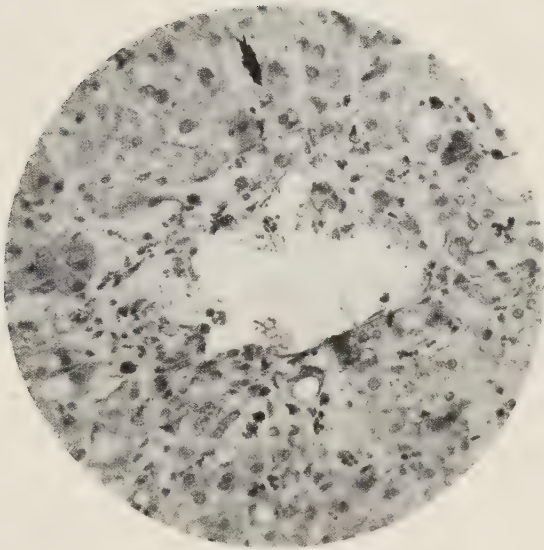


FIG. 5. — Zone centro-lobulaire, foie de cobaye ayant subi 18 séances d'intoxication dans une atmosphère renfermant 12 mgr. CCl_4 par litre d'air.

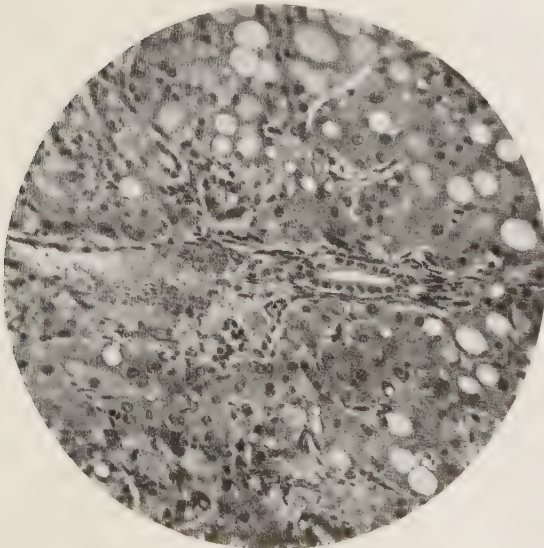


FIG. 6. — Cobaye ayant subi 14 séances dans une atmosphère renfermant 60 mgr. par litre d'air.

Poumons : Alvéolite hémorragique massive et liquide d'œdème alvéolaire ; aspect voisin en somme de la période d'engouement de la pneumonie.

CONCLUSIONS EXPÉRIMENTALES

De l'ensemble des expériences citées l'on peut, semble-t-il tirer les conclusions générales suivantes :

1^o La toxicité du tétrachlorure de carbone est nulle par la voie cutanée, à condition que l'application du produit n'ait pas été réalisée au niveau de brûlures ainsi que l'ont démontré les expériences de Kiouka ;

Nous avons signalé plus haut les réserves qu'il convenait de faire au sujet de la résorption hypothétique de CCl_4 au niveau de la chevelure et du cuir chevelu ; nous n'y reviendrons pas ;

2^o De l'analyse des résultats expérimentaux obtenus par Lamson et Wing, Lamson et Gardun, Lehmann, Mauro et nous même relatifs à l'intoxication par la voie digestive et par la voie respiratoire. Nous croyons pouvoir considérer que le tétrachlorure de carbone est un produit très dangereux et que même à de très faibles doses, il peut provoquer dans l'organisme de sérieux dégâts.

Expérimentalement, en effet, nous avons noté un amaigrissement constant et toujours net chez des cobayes soumis simplement à une séance d'inhalation d'une durée de une heure tous les deux jours

dans une atmosphère renfermant 15 mgr. de CCl^4 par litre d'air (nous faisons remarquer en passant que cette dose de 15 mgr. par litre d'air est faible pour le cobaye qui est très résistant à l'intoxication tétrachloro-carbonée).

De même, les observations sont nombreuses dans la littérature médicale de cas d'intoxications graves (voire même mortelles) consécutives à l'ingestion de quelques centimètres cubes de C Cl^4 par des porteurs d'ankylostomes.

3° Le tétrachlorure de carbone lèse le foie de façon constante à tel point que pour Phelps et Hu, ainsi que nous l'avons déjà mentionné, la nécrose centrale de cet organe serait pathognomonique de l'intoxication par C Cl^4 .

Les lésions sont identiques, que l'intoxication soit due à l'action de doses très fortes pendant un temps très court ou au contraire, à l'action de doses plus faibles pendant un temps prolongé. On ne note entre l'un et l'autre mode que des différences de degré.

Nous avons vu que pour Phelps et Hu les lésions des surrénales sont identiques à celles du foie, qu'elles sont plus tardives à apparaître et plus rapides au contraire à se restaurer ;

4° Quant aux altérations rénales rencontrées par Mauro chez le lapin et mises si souvent en évidence chez l'homme par l'anatomo-pathologie et par la clinique, de même que les auteurs américains chez le chien, nous n'avons jamais pu les mettre en évidence chez le cobaye.

Ces altérations rénales sont-elles dues à une susceptibilité particulière des espèces ? Sont-elles dues d'autre part, à l'action propre de CCl_4 sur le parenchyme rénal, sont-elles plutôt la conséquence des troubles du métabolisme engendrés par l'atteinte hépatique, doit-on tenir compte enfin dans leur genèse de la présence si fréquente d'impuretés dans le CCl_4 industriel ? Il nous semble malaisé de prendre parti sur ce point ;

5° Sur l'appareil respiratoire, CCl_4 agissant brutalement et pendant quelques minutes seulement, comme ce fut le cas dans les expériences de Mauro, produit une irritation intense et passagère à laquelle l'organisme réagit par une turgescence des vaisseaux péri-bronchique allant parfois jusqu'à l'éclatement des artérioles.

L'action plus prolongée et moins intense de CCl_4 détermina au niveau des poumons chez les cobayes sur lesquels nous avons expérimenté, des lésions analogues à celles de la bronchite irritative, de la pneumonie ou de la broncho-pneumonie.

Il semble que d'une manière générale on ne fasse pas suffisamment état de cette action irritante de CCl_4 sur l'appareil respiratoire et nous estimons qu'expérimentalement au moins l'importance des lésions qu'elle peut déterminer est loin d'être négligeable.

* * *

Nous donnons ici en terminant cette étude expérimentale, l'analyse et les résultats des travaux réali-

sés jusqu'à ce jour par Dodel et Dastugue dans les laboratoires de l'Ecole de Médecine de Clermont sur certaines propriétés physiologiques et pharmacodynamiques du tétrachlorure de carbone.

En premier lieu, ces auteurs ont expérimenté l'action de CCl_4 sur la tension artérielle chez le chien et chez le lapin dans les conditions ci-dessous.

A. — *Chez le chien* : sujet mâle de 20 kgr. endormi au numal. La pression artérielle enregistrée à la carotide par le kymographe de Ludwig est de 10 à 12 cm. de mercure. Des mouvements respiratoires transmis par le pneumographe de Marey sont en nombre de 20 par minute. On injecte dans la saphène de l'animal $\frac{1}{50}$ de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline par kilogramme de poids. La pression augmente alors de plus de 13 cm. et échappe au contrôle. La fréquence respiratoire tombe à 14 par minute.

Quand la pression et la fréquence respiratoires sont redevenues normales, on fait inhaler au chien à l'aide du masque de Tissot de l'air saturé de vapeurs de tétrachlorure de carbone à la température du laboratoire (20 degrés).

Après une demi-minute, la pression artérielle commence à fléchir et baisse en une minute et demie, de 5 cm. La fréquence respiratoire est de 21 à ce moment, on injecte dans la saphène, comme précédemment $\frac{1}{50}$ de chlorhydrate d'adrénaline par kilogramme. La pression augmente de 15 et devient égale à 21 cm. de mercure. Fréquence respiratoire : 15.

En trois minutes, la pression reprend sa valeur primitive et on cesse l'inhalation de CCl^4 .

La bradypnée adrénalinique n'a donc pas été modifiée par l'action du tétrachlorure. L'augmentation de tension ne l'a pas été sensiblement non plus. Par contre, l'augmentation d'amplitude des battements (le grand cœur adrénalinique) a été très atténuée.

De même que Lamson et Wing, ainsi que nous l'avons mentionné plus haut, Dodel et Dastugue ne provoquèrent chez leur chien aucun phénomène appréciable par l'injection intraveineuse de 100 cmc. de sérum saturé de tétrachlorure.

Par contre, en injectant dans la saphène 9 cmc. de CCl^4 pur, ils firent tomber en deux minutes à 1 cm. la pression artérielle qui, avant l'injection était de 11 cm. 5. Les battements du cœur quasi imperceptibles durèrent encore sept à huit minutes, la respiration s'arrêta au moment où se produisit la chute de la pression artérielle, quarante secondes plus tard, il y eut une reprise accélérée des mouvements respiratoires (100 par minute) cette tachypnée persista une minute puis, il y eut une seconde pause en expiration de trois minutes. Survinrent enfin onze mouvements respiratoires d'abord très amples, puis de plus en plus faibles et l'arrêt définitif se produisit.

B. — *Chez le lapin* : sujet mâle de 3 kgr. 400 endormi au numal. Pression artérielle à la carotide : 10 à 11 cm. de Hg. Injection dans la veine marginale de l'oreille un centième de milligramme de chlorhy-

drate d'acétylcholine pour l'animal entier. La pression baisse de 11 cm. à 4 cm. 5. Vingt-cinq secondes plus tard, elle reprend sa valeur initiale.

On fait à ce moment respirer à l'animal des vapeurs de C Cl^4 , la pression monte brusquement à 10 cm. 5, redescend à 10 cm., remonte à 14, redescend à 8 et finalement remonte à 12.

On injecte à nouveau un centième de milligrammes de chlorhydrate d'acétylcholine. La pression diminue de 5 cm. au lieu de 7 cm. 5 comme la première fois. L'inhalation de C Cl^4 persistant, elle remonte seulement de 1 cm. puis redescend par paliers successifs jusqu'à 4 cm. 5.

On arrête alors l'inhalation de tétrachlorure ; la pression remonte d'une ascension faible et constante et atteint 10 cm. en un peu plus de deux minutes.

La mort par injection intraveineuse est plus rapide encore que chez le chien ; elle survient par effondrement brutal de la tension en moins d'une minute.

En résumé Dodel et Dastugue ont démontré que :

- 1^o L'inhalation de vapeurs de C Cl^4 chez le chien et le lapin dont le comportement vago-sympathique est pourtant très différent, produit une baisse importante de la tension artérielle ;
- 2^o le tétrachlorure de carbone ne semble pas modifier sensiblement chez ces animaux, les réactions à l'adrénaline et l'acétylcholine. Il est à noter qu'à ce point de vue, C Cl^4 se comporte différemment que bon nombre d'autres solvants volatils industriels.

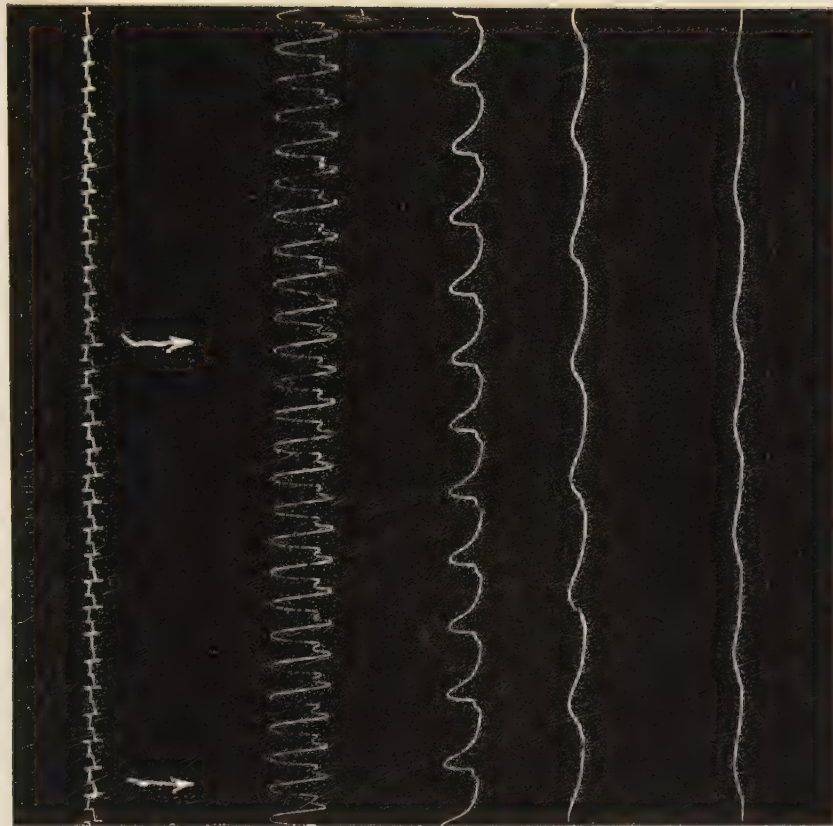


FIG. 8. — Action d'un RINGER saturé de CCl_4 sur le cœur isolé de grenouille. Ligne supérieure, enregistrement du temps : 100 battements à la minute. Puis de haut en bas, addition progressive de 11 centicubes de RINGER saturé de CCl_4 à 30 centicubes de RINGER normal.



FIG. 7. — En haut, pression artérielle prise de la carotide. En bas, mouvements respiratoires (chien de 20 K^{os} endormi au numal).

C'est ainsi que le benzol et l'éther de pétrole à la température ordinaire, l'acétate d'amyle à 30 degrés, paralysent le système vaso-moteur périophrérique de telle sorte que toute réaction hypertensive à l'injection d'adrénaline même à doses considérables est entièrement supprimée (Dautrebande).

Dodel et Dastugue ont également recherché dans une série d'expériences qu'ils continuent à poursuivre l'action pharmacodynamique de CCl_4 sur les organes isolés.

Nous nous bornons à résumer très brièvement les résultats des nombreux essais qu'ils ont déjà réalisés.

1° *Sur le cœur de grenouille* : Cœur se contractant dans 30 cmc. de Ringer approprié. Rythme régulier de 40 pulsations par minute. L'addition de 3 cmc. de Ringer saturé de CCl_4 suffit pour provoquer une diminution notable d'amplitude ; après addition de 6 cmc. de ce Ringer saturé l'amplitude devient égale à la moitié de sa valeur initiale. On poursuit l'addition ménagée de 5 nouveaux cmc. et l'on obtient : Fréquence 24, puis 16, baisse continue et parallèlement diminution progressive de l'amplitude ;

2° *Sur les cœurs de Vipera aspis et d'hélix pomatia* ;
Mêmes phénomènes à noter avec de faibles variantes ;

3° *Sur l'intestin grêle isolé de lapin* : L'intestin grêle isolé de lapin serait lui aussi un réactif biologique fort sensible du tétrachlorure de carbone : 5 cmc. de Ringer saturé de CCl_4 ajoutés à la solution dans

laquelle baigne l'intestin (250 cmc.) suffisent pour arrêter à peu près complètement ses contractions. Celles-ci d'ailleurs reprennent par la suite.

Avec l'intestin, de lapin, C Cl^4 n'empêche pas à cette dose l'action de l'acétylcholine à 3×10^{-4} .

4° *Sur l'intestin de cobaye isolé* : L'addition de quelques cmc. de Ringer saturé de C Cl^4 à 150 cmc. de Ringer normal arrêtent les contractions de l'intestin isolé de cobaye. Mais 50 cmc. sont nécessaires pour supprimer la réponse à l'acétylcholine à la concentration 10^{-6} ;

5° *Sur les muscles striés isolés* : L'action du tétrachlorure de carbone paraît être assez différente

- a) un gastrocnémien de grenouille immergé dans un Ringer saturé de tétrachlorure de carbone répond pendant un temps relativement long à l'excitation électrique ;
- b) le muscle dorsal de la vipère dans les mêmes conditions répond pendant plusieurs heures au courant galvanique.

Dans ces deux dernières expériences les différences de température (variant entre 15 et 30 degrés) n'ont pas semblé produire de modification de la toxicité.

Des résultats recueillis jusqu'à ce jour dans cette série de recherches, concluent les auteurs, le Ringer tétrachloré possède une action inhibante sur tous les organes isolés pourvus d'automatisme ; sur les organes musculaires au contraire dépourvus de cel-



FIG. 9. — Contractions d'un fragment d'intestin isolé de lapin immergé dans 250 cm³ de RINGER. Addition de 5 cm³ de RINGER saturé de CCl_4 .

lules nerveuses son action toxique est singulièrement moins marquée.

Là encore le tétrachlorure de carbone se comporte de façon autre que le benzol : le Ringer benzolé en effet, selon Dautrebande, exerce son action inhibante aussi bien sur le cœur de grenouille isolé que sur le gastrocnémien qui voient l'un et l'autre leurs réponses à l'excitation électrique disparaître en quelques minutes.

Caractères cliniques de l'intoxication par C Cl^4 .

Les caractères cliniques de l'intoxication tétrachloro-carbonée ont été résumés après analyse des observations multiples publiées dans sa thèse, par Jeulain dans le tableau suivant :

« Le début de l'intoxication passe parfois complètement inaperçu et l'ouvrier n'éprouve rien d'anormal pendant son travail. Le plus souvent, il remarque quelques symptômes légers : quelques petits picotements des yeux, de la gorge, qui ne le forcent pas à s'arrêter, parfois quelques nausées ou quelques maux de tête, des brûlures de l'œsophage, ou même un vomissement. Starr a attiré l'attention sur certains symptômes légers : mictions fréquentes, vertiges, faiblesse avec tendance à l'aggravation.

« Le lendemain soir en général, c'est-à-dire de vingt-quatre à trente-six heures après le début de l'inhalation, le sujet éprouve un malaise général avec lassitude, sensation de grande fatigue avec céphalée qui le force à s'aliter. Les vomissements apparaissent et se répéteront pendant les jours qui suivent ; ils peuvent s'accompagner d'une diarrhée plus ou moins abondante.

« Tous ces symptômes vont s'aggravant progressivement quelques jours encore, quand du quatrième au cinquième jour, la céphalée devenant plus pénible, apparaît un syndrome nouveau dont l'élément primordial est constitué par une grosse oligurie allant très souvent jusqu'à l'anurie complète ».

A ce moment, le tableau clinique est à peu près complet.

PÉRIODE D'ÉTAT

Le malade est pâle, plus ou moins cyanosé et les téguments présentent une teinte subictérique.

La céphalée persiste extrêmement pénible. Les vomissements s'accompagnent de douleurs abdominales diffuses. Il n'est pas rare d'observer quelques symptômes nerveux : subconscience continuelle, dépression générale avec quelques légers tremblements.

La température s'élève à 38°5-39° mais la fièvre disparaît rapidement. Le pouls est normal et même parfois ralenti.

A l'examen, on trouve quelques râles diffus aux bases pulmonaires. La tension artérielle s'élève légèrement : 18 ou 19 à l'appareil de Vaquez.

Le foie est gros et douloureux à la palpation, dépassant de 2 à 3 travers de doigt le rebord costal ; la rate est normale.

A l'examen de la bouche : ni stomatite ni lésions corrosives de la muqueuse buccale.

Les réflexes dans l'ensemble sont très diminués ; les pupilles réagissent normalement.

Il n'est pas rare de voir un œdème débutant aux membres inférieurs envahissant les cuisses et les lombes, œdème blanc assez dur, gardant le godet. Les paupières et la face sont gonflées. Mais l'œdème peut manquer complètement.

Il existe enfin un syndrome urinaire toujours très net : urines rares (40 à 80 cmc. pendant les 2 premiers jours) parfois anurie. Les urines contiennent de l'albumine en petite quantité 50 cgr. à 1 gr.

La formule sanguine est sensiblement normale avec une diminution du nombre des hématies. L'azotémie est très forte, 3 à 5 gr. d'urée.

ÉVOLUTION

Le tableau clinique sombre ne commence à s'éclaircir que lorsque la diurèse augmente sous l'influence du traitement approprié ; tous les symptômes s'améliorent, la prostration diminue, les vomissements s'effacent et vers le sixième jour après le début de l'oligurie, il n'est pas rare de voir une diurèse de 3 ou 4 litres.

L'infiltration œdémateuse régresse peu à peu et le poids du malade diminue de plusieurs kilogrammes. L'azotémie décroît progressivement et revient à un taux normal vers le quinzième jour après le début de l'intoxication.

Au bout de trois semaines, le malade est guéri ; il lui reste un peu de faiblesse musculaire, mais il peut reprendre ses occupations.

L'examen des urines et du sang sont redevenus normaux.

FORMES CLINIQUES

1^o FORME HÉPATO-RÉNALE. — Il existe fréquemment des symptômes associés : épistaxis ou saignotement continu des narines, taches ecchymotiques sur les membres.

Coloration subictérique ou franchement ictérique des téguments.

Foie tantôt petit et tantôt gros et douloureux, traces d'urobiline dans les urines.

On a rencontré souvent l'ictère grave ou l'hépatonéphrite caractérisée par l'albuminurie, une azotémie élevée et des hémorragies multiples.

2^o FORME AVEC OEDÈME AIGU. — Après la crise classique d'œdème aigu le malade demeure dyspnéique et malgré le traitement habituel institué dès le début il peut succomber.

3^o FORME NERVEUSE. — Faiblesse mentale avec perte de confiance, prostration ou au contraire, excitation pouvant nécessiter l'immobilisation forcée du patient. Parfois véritable confusion mentale.

4^o FORME FRUSTE. — Enfin, on a rencontré des formes légères caractérisées par quelques troubles nerveux ou gastro-entérites au début et qui ont tourné rapidement, le malade n'interrompant pas son travail les jours suivants.

Le pronostic dépend surtout de l'oligurie : une

anurie de plusieurs jours est toujours fatale. De même, il faut souligner la gravité extrême de l'œdème aigu.

Séquelles. — Après trois semaines les symptômes rénaux et hépatiques ayant disparu, le malade reprend son travail, mais, ainsi que l'a montré le Professeur Toro, il persiste des troubles dyspeptiques.

De même, il peut y avoir persistance des troubles nerveux : anxiété, asthénie, léger tremblement des doigts, tachycardie et instabilité du pouls.

*
* *
*

Nous reproduisons ici les observations que nous a si aimablement transmises M. le Dr Guyon de 3 cas d'intoxication dont l'un mortel, survenu après inhalation de vapeurs de C Cl_4 dans des conditions identiques de temps et de lieu.

OBSERVATION N° 1.

Le 18 février 1936, T... O..., 39 ans, employé dans une importante usine de caoutchouc était chargé de nettoyage dans une fosse des articulations de diverses vannes. Il commit l'imprudence d'accomplir son travail les portillons de ventilation fermés.

Après son travail qui avait duré environ trois quarts d'heure, il se plaignit d'un violent mal de tête et présenta des vomissements incoercibles. Quelques jours plus tard, on notait du subictère.

Décès le 5 mars 1936 avec tous les signes d'insuffisance hépatique.

L'autopsie montra au niveau du foie des lésions importantes de dégénérescence, de la congestion au niveau de l'intestin grêle et du gros intestin.

Lésions asphyxiques et télangectasiques au niveau des poumons.

Le cœur s'était arrêté en diastole et renfermait d'épais caillots.

OBSERVATION N° 2.

B... G..., 44 ans, travaillant le 27 avril 1936 dans les mêmes conditions que T... O... le 18 février et dans la même fosse est pris après une heure de travail d'un violent mal de tête.

Il rentre à son domicile, présente des vomissements abondants et s'alite.

Son pouls bat à 48 pulsations par minute.

Tension artérielle au Pachon : 13-7.

Trois jours plus tard, léger subictère.

Guérison en dix jours.

OBSERVATION N° 3.

F... A..., jeune ingénieur, aidant à une expertise chimique dans la même fosse, se place à l'intérieur de celle-ci muni d'un masque A. R. S. pour réaliser le travail dans les mêmes conditions que T. O. et B. G. pendant que l'expert procédait à divers prélèvements en vue d'effectuer la recherche et le dosage de CCl_4 dans la fosse.

F... A... sentit que peu à peu son masque se saturait ; il voulut néanmoins continuer sa tâche et ne fit point connaître à l'expert qu'il se trouvait incommodé. Il sortit de la fosse au bout de cinquante minutes avec une céphalée

très intense. Il quitta l'usine, s'arrêta dans un café pour boire un verre de bière et rentra chez lui.

Des vomissements ne tardèrent pas à apparaître, d'abord alimentaire puis bilieux.

Constipation opiniâtre.

Pouls à 46 pulsations par minute sans modification du rythme et sans extra-systoles.

Tension au Pachon 12-6.

Ces symptômes persistent le 31 mai et le 1^{er} juin.

Le 2 juin les vomissements cèdent, mais on note du subictère avec décoloration des selles et coloration des urines.

Guérison en douze jours.

Il est à noter également que dans ces 3 cas, un taux de 6 mgr. de vapeurs de tétrachlorure de carbone, taux donné par le résultat d'expertises différentes, a suffi à provoquer les accidents d'ordre hépatique et neuro-digestif ci-dessus chez des sujets n'ayant présenté antérieurement aucune tare organique.

Il est à noter que le CCl_4 utilisé dans ces trois cas d'intoxication a été reconnu chimiquement pur par le laboratoire de l'usine et par les experts officiels.

Législation.

Il n'existait pas en France jusqu'à ces derniers temps de législation spéciale concernant le tétrachlorure de carbone : tout se bornait pour lui à son inscription au tableau C.

Depuis le 16 octobre 1935, l'intoxication au tétrachlorocarbonée est comprise dans les « Maladies ayant un caractère professionnel causées par agents chimiques » et à ce titre sa déclaration est devenue obligatoire.

(Décret du 16 octobre 1935 relatif à la déclaration obligatoire des maladies d'origine professionnelle).

(*Journal Officiel* du 19 octobre 1935).

Conclusions.

Il semble que tout en faisant largement état des susceptibilités particulières aux espèces et aux individus eux-mêmes la toxicité du tétrachlorure de carbone même à des doses peu élevées soit considérable.

Expérimentalement en effet avec des doses faibles, l'intoxication se produit et l'on peut invoquer comme témoin de cette intoxication l'amaigrissement constant des animaux mis en expérience et les lésions anatomo-pathologiques caractéristiques observées constamment à leur autopsie.

Nous ne reparlerons pas des lésions pulmonaires sur l'importance desquelles nous avons attiré l'attention dans les conclusions expérimentales.

Cliniquement, la dose toxique pour l'organisme humain est mal connue et nous avons fait ressortir au début de cette thèse les divergences considérables que nous avons rencontrées en recueillant les avis des différents auteurs.

Quoi qu'il en soit, un des malades du Dr Guyon est décédé au bout de deux semaines, des accidents consécutifs à un séjour de moins d'une heure dans

une atmosphère renfermant 6 mgr. de C Cl_4 par litre d'air, quant aux deux autres malades, ils ont présenté après un séjour d'une heure dans la même atmosphère les troubles hépatiques et neuro-digestif que nous avons relatés.

En conséquence, nous croyons utile en vue d'éviter les intoxications éventuelles par le tétrachlorure de carbone, de terminer ce travail en donnant les conseils suivants :

1° Toujours conserver C Cl_4 dans des récipients hermétiquement clos ;

2° N'opérer sa manipulation qu'à l'air libre ou dans les locaux parfaitement ventilés ;

3° Instruire le personnel chargé de la manipulation de C Cl_4 des dangers qu'elle peut comporter (placer des affiches dans les ateliers où elle s'accomplit par exemple).

4° Ne pas employer non plus dans les industries faisant usage de tétrachlorure de carbone des alcooliques ni des individus présentant des tares hépatiques pulmonaires ou rénales (la loi italienne exige en vue de leur admission dans ces industries une visite médicale préalable pour les ouvriers).

En ce qui concerne les extincteurs d'incendie, il serait souhaitable que les appareils soient plombés, que leur soit opposée une étiquette indiquant le mode d'emploi détaillé, et prescrivant le port du masque

respiratoire, si on doit en faire usage dans les locaux confinés.

On devrait mentionner aussi sur ces appareils qu'ils ne doivent jamais être utilisés pour éteindre les vêtements des personnes entourées de flammes.

On pourrait enfin ainsi que le conseille Kohn-Abrest ajouter C Cl^4 des corps à odeur forte (type Mercaptan) dans les extincteurs en vue de permettre le dépistage plus rapide des fuites éventuelles.

... Au point de vue médical nous pensons qu'il faut proscrire formellement l'emploi de C Cl^4 par la voie interne et qu'on ne doit l'utiliser en dermatologie qu'à petites doses et avec circonspection.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu : le Président de la thèse,
J. TANON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Ackermann.* — Tetrachlorkohlenstoff (Zeit. F. Gex. Hyg., 1922, p. 95).
- Annales des falsifications et des fraudes*, septembre-octobre, 1935.
- Boveri.* — Empoisonnement d'origine professionnelle par le tétrachlorure de carbone (Le Progrès Médical, n° 28, 13 juillet 1929, p. 1198).
- Riunione internazionale per le malattie professionali, Lioné, avril 1929 (Med. Del. Lavoro, n° 5, p. 280).
- Brunet.* — Les intoxications professionnelles par certains dissolvants du caoutchouc. Thèse de Paris, 1924.
- Carman.* — Idiosyncraty for caron tetrachloride (Kenya M. J., décembre 1926, p. 260).
- Day (H. B.).* — Anthelmintic work in Egypt (Lancet, 1^{er} mars 1924).
- Docherty et Burgess.* — The action of carbon tetrachloride on the liver (Brit. Med. Journ., 11 novembre 1922).
- Docherty.* — Value of carbon tetrachloride as an anthelmintic (J. A. M. A., 11 août 1923).
- Douris (R.).* — Toxicologie moderne, p. 198.
- Drucksche.* — J. A. M. A., 27 août 1932.
- Dufrenne et Holeloy.* — Effet anti-oxygène et extinction des incendies (Nature, 1^{er} mai 1931).
- Duvoir (M.).* — Les maladies professionnelles causées par la manipulation des hydrocarbures et de leurs principaux dérivés (Annales de Médecine légale, octobre 1928).

- Quelques poisons industriels : les benzols (Journal Méd. français, novembre 1928).
- Fohlen.* — In Technique moderne, t. XX, XIV, n° 14, p. 593.
- Fuhrer.* — Die Wirkungstärke von Chloroform und Tétrachlorkohlenstoff (Arch. F. Exp. Path. U. Pharm., 1923, p. 86).
- Fulleborn.* — CCl_4 als Anti-helminthikum (Arch. F. Schiff. U. Trop. Hyg., 1923, p. 280).
- Gardner, Grode.* — Studies on the pathological histology of experimental carbon tetrachloride poisoning (John. Hôp. Hoff. Bul., 1925, p. 107).
- Grandsault.* — Carbon tetrachloride and oil of chenopodium in helminthiasis (Brit. Med. Journ., 23 février 1924, p. 319).
- Haigler (F.-H.).* — Journal of industrial hygiene, sept. 1932, p. 168 (U. S. naval bulletin, janvier 1932).
- Hall.* — The use of carbon tetrachloride for the removal of hookworms (J. A. M. A., 19 novembre 1921, p. 1641).
- Hall et Schillinger.* — Journ. of Agric. Research., n° 3, p. 165.
- Hernandez.* — Carbon tetrachloride poisoning (Mouth. Bull. Phil. Health Serv., octobre 1927, 567).
- Hoppli et Kessler.* — Zur Frage der Giftigkeit von Tétrachlorkohlenstoff (Arch. F. Schiff. U. Terap. Hyg., 1924, p. 205).
- Hugounenq et Florence.* — Principes de pharmacodynamie, p. 146.
- Jacquemet et Goubeau.* — Emplois thérapeutique de C Cl_4 (Bull. Soc. Thé., 10 mars 1920).
- Jaulain.* — Thèse de médecine. Paris, 1933.
- Kiuka.* — Sur le danger d'intoxication par l'emploi de produits extinctifs à base de C Cl_4 (Munch. Med. Woch., p. 2107, 11 déc. 1931).
- Kohn-Abrest.* — Chimie toxicologique, t. 1, p. 485.

- In Archives de médecine et Pharmacie navales 1934, n° 4, p. 425.
- Journal officiel.* — 19 octobre 1935.
- Lamirand et Pariselle.* — Chimie organique. p. 9, 97.
- Lamson et Gardun.* — Toxicologie of carbon tétrachloride (Journ Pharm. Exp. Ther., 1923, p. 215).
- Lamson Mc Lean.* — Toxicity of C Cl_4 (Journ. Pharm. Exp. Ther., 1923, p. 237).
- Lamson et Wing.* — Carbone tétrachloride intoxication (J. Pharm. O. Exp. Ther., 1926, p. 399).
- Leach.* — Carbon tetrachloride in the treatment of hookworm disease (J. A. M. A., 1^{er} juin 1922).
- Lehmann.* — Führt die technische Verwendung von Tetrachlorkohlstoff zu hygienischen Gefahren? (Zent F. Gewer., 7, 123-132, mai 1930).
- Lodemann.* — C Cl_4 intoxication (Zent. F. Gew., 1921, p. 278).
- Mac Guire.* — J. A. M. A., 27 août 1932.
- Mouge.* — Le tétrachlorure de carbone et ses emplois comme extincteur, avril 1928, p. 186.
- Mauro.* — Intossicazione da tetrachloruro dicarbonio (Clin. méd., mars-avril 1930. p. 192 et Méd. del. Lavoro 21.197.207 31 mai 1930).
- Meyer.* — Toxicité du C Cl_4 (Brazil Med., 1922, p. 173).
- A study of the toxicity of C Cl_4 (Am. J. Trop. Med., 1923, p. 177).
- Mino Cutler.* — Carbon tetrachloride toxicity (J. Clin. Suvest., déc. 1928, p. 369).
- Mitra.* — Symptômes d'intoxications consécutifs à l'administration de tétrachlorure de carbone (Indian M. Gaz., nov. 1928, p. 367).
- Moureu.* — Chimie organique, p. 182-186 et 315.
- Newton Shirley.* — In Rubber Age, 10 déc. 1922.
- Osswald.* — In Hugonnenq et Florence (Pr. de pharm., p. 147).

- Phelps et Hu.* — C Cl⁴ poisoning (J. A. M. A., 1924, t. 82, p. 1.254).
- Reed.* — Le tétrachlorure de carbone et l'huile de Chenopodium en thérapeutique (Brit. Med. Journ., 23 juin 1923).
- Safety Engineering.* — Décembre 1931, p. 358).
- Schultz et Merx.* — Studies on the toxicity of C Cl⁴ (Am. J. Prop. Med., 1924, p. 469).
- Sigalas.* — Quelques acquisitions nouvelles en thérapeutique anthelminthique (Gazette hebdomadaire Méd. Bordeaux, 13 janvier 1924).
- Starr.* — Non fatal C Cl⁴ poisoning (G. of Indust. Hyg., 1922, 3, p. 203).
- Technique moderne* (B. of Mines, t. XIV, n° 14, p. 592).
- Travassos.* — Tetrachloreto de carbono (Scien. Méd., 1925, p. 279).
- Troost et Péchard.* — Traité élémentaire de chimie, p. 692.
- Walsch.* — Le tétrachlorure de carbone. Propriétés organoleptiques et toxicologiques (Soc. de Méd. légale de Belgique, 10 octobre 1931).

